

Título: PERFIL GENÉTICO DE PACIENTES LATINO AMERICANOS COM DOENÇA DE FABRY

Autores: Gabriela Pasqualim^{1,2}, Edina Poletto^{1,2}, Laura Simon², Fernanda dos Santos Pereira², Fabiana Quoos Mayer², Filippo Vairo³, Roberto Giugliani^{1,2,3,4}, Ursula Matte^{1,2}

Instituição: ¹Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, UFRGS, Brasil - ²Centro de Terapia Gênica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil - ³Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil - ⁴INAGEMP, Porto Alegre, Brasil

Resumo: A Doença de Fabry (DF) é um erro inato do catabolismo de glicoesfingolipídeos causada pela deficiência da enzima lisossomal α -galactosidase A codificada pelo gene *GLA*. Um importante aspecto dessa doença é alta heterogeneidade genética, caracterizado pela presença de mutações privadas, específicas de cada família. Mulheres heterozigotas podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas tão severos quanto os de homens hemizigotos. Assim, tendo em vista a grande variação nos níveis enzimáticos em mulheres, a análise molecular é fundamental para confirmação do diagnóstico. Os critérios de inclusão no estudo foram histórico familiar de DF, suspeita clínica ou participação em programas de screening relacionados com DF. DNA genômico foi extraído de amostras sangue em FTA ou EDTA com kits comerciais de acordo com as instruções dos fabricantes. Em seguida, os 7 éxons do gene *GLA* e suas regiões flanqueadoras foram amplificados, purificados e sequenciados. No caso de pacientes com mutação familiar identificada, apenas o éxon afetado por tal mutação era analisado. Os resultados foram analisados por comparação com a sequência de referência X14448 e todas as alterações foram confirmadas por sequenciamento da fita oposta. No total, amostras de 1024 pacientes provenientes do Brasil, Peru, Chile e México foram analisados. Cerca de 80% das amostras analisadas eram de mulheres e 18,5% dos pacientes apresentaram mutações patogênica. Nestes, foram identificadas 36 alterações patogênicas distintas. As alterações mais comuns, e suas respectivas frequências em relação ao total de alelos analisados, foram: p.V269M (4,38%), p.D264Y (2,46%), c.32delG (2,01%), p.A156D (1,93%), p.R342Q (1,91%). Também foram identificadas 9 alterações não patogênicas, sendo as mais comuns c.100-22C>T, c.640-16A>G, c.-12G>A e c.-10>T, com frequência combinada de 83%. O perfil dos pacientes latino-americanos difere entre os países avaliados. Enquanto brasileiros e peruanos apresentam basicamente mutações de troca de sentido, colombianos e mexicanos apresentam pequenas deleções. A distribuição homogênea das diversas alterações identificadas impossibilita o desenvolvimento de protocolos que avaliem apenas certas regiões ou mutações frequentes. Dessa forma, a análise completa do gene *GLA* é fundamental para conclusão do diagnóstico. Porém, o uso combinado de métodos de *screening* molecular pode auxiliar na redução dos custos e tempo de diagnóstico.

Palavras-chave: Doença de Fabry, alfa-galctosidade, diagnóstico molecular

Agência fomento: Fundação Médica do RS, Shire, CNPq processo 470605/2015-6